

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	高 木 優 樹
論文審査担当者 主 査 小児科学 長谷川 奉 延 ゲノム医学 小 崎 健次郎 内科学 伊 藤 裕 ゲノム医学 工 藤 純 学力確認担当者：河上 裕 審査委員長：小崎 健次郎 試問日：平成29年 6月 9日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Heterozygous defects in PAX6 gene and congenital hypopituitarism (PAX6遺伝子のヘテロ接合性変異と先天性下垂体機能低下症) 下垂体前葉の発生・分化には多くの転写因子が関与し、その遺伝子変異により先天性下垂体機能低下症 (Congenital hypopituitarism : CH) を発症する。本研究では日本人CH 91例を対象に9個の既知CH責任遺伝子を解析し、変異陽性率は3.3%と報告された。症候群性CH30例を対象とした比較ゲノムハイブリダイゼーションアレイ解析により、眼の発生に必須であるPAX6のエンハンサー領域を含む310kbのヘテロ接合性欠失が同定された。また1例でPAX6にN116Sヘテロ接合性変異が同定され、機能解析により部分的機能欠損が確認された。 審査では、まずPAX6の既報変異について質問がなされた。300以上のヘテロ接合性変異が報告されており、多くは無虹彩症、小眼球症等の眼の異常を主すると回答された。ナンセンスや欠失変異等の無機能変異でも下垂体機能低下症の報告はなく、一方本症例のN116S変異は残存活性があるにもかかわらず眼に症状がなく下垂体機能低下症のみということから、遺伝子型表現型関連はないと指摘された。エンハンサーと証明されているかの質問に対し、酵母人工染色体を用いた欠失実験によりマウスにおいて網膜、レンズ、中枢神経系特異的エンハンサーと証明されていること、ヒトにおいて配列の相同性の高さ、およびその領域の欠失例が無虹彩症を発症することからエンハンサーを含んだ領域であることが証明されていると回答された。本研究ではエンハンサー領域はMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification法による大きな欠失・重複の有無のみが調べられており、塩基レベルで点変異の存在を確認するべきと提案された。副論文におけるLHX4 スプライス変異体の機能解析につき質問がなされた。患者のリンパ球由来mRNAの配列よりエクソンススキッピングが起きること、早期終始コドンとなるためナンセンス変異依存性mRNA分解機構により破壊されると予想されるが、仮に翻訳されたと仮定した場合の変異型LHX4に対する機能解析により活性低下を証明したと回答がなされた。 口蓋裂とPAX6変異の関連について質問がなされた。PAX6はソニック・ヘッジホッグシグナルと相互作用するため、口蓋裂と関連があると回答がなされた。PAX6の発現時期が下垂体発生の初期にも関わらずGHのみ分泌低下を起こす理由は不明であり、PAX6変異がCHの真の原因か、今後さらなる検討が必要と指摘された。 N116S変異に関して東北メガバンク、ExAC等のデータベースに登録がないことを確認された。病原性についてのin silico解析ではuncertainと指摘された。この家系の遺伝カウンセリングがどのようになされているか確認がなされた。家族内表現型の差異に関する質問に対し、この家系の修飾因子解明のため、今後エクソーム解析を検討していると回答された。エンハンサー欠失例家系につき、兄 (全前脳胞症で死亡) の臍帯を用いた遺伝子解析の有用性を指摘された。嗅球の発生との関連より、嗅覚異常の有無につき確認がなされ、嗅覚は正常と回答された。父に関しては血液以外でのモザイク比率も検討すべきであると指摘された。 以上、本研究では今後さらに検討すべき課題を残しているが、PAX6変異とCHの関連を世界で初めて示し、変異の頻度 (CHにおけるPAX6変異陽性率は2.3%) およびその臨床像について明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。				